

B3

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-295637

(43)Date of publication of application : 12.11.1996

(51)Int.Cl.

A61K 45/00  
A61K 7/16  
A61K 9/08  
A61K 31/60  
A61K 47/32  
A61K 47/36  
A61K 47/38

(21)Application number : 07-104460

(71)Applicant : GREEN CROSS CORP:THE  
TOYO CAPSULE KK

(22)Date of filing : 27.04.1995

(72)Inventor : NABETA KIICHIRO  
HASHIMOTO TETSUYA  
SEKIYAMA TAJI  
ISHII SHOZO  
TAKAHASHI MASAHIITO

## (54) LOCAL ADMINISTRATIVE AGENT FOR ORAL CAVITY

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject agent containing an analgesic and a thickening agent, having quick efficacy and long-activity, and low in side effects.

CONSTITUTION: This agent contains an analgesic and a thickening agent (esp. a water-soluble analgesic such as acetylsalicylic lysine salt and a water-soluble thickening agent such as xanthan gum), and is formulated into preparations such as liquid, powder, tablets, granules, etc., by blending a known carrier etc., and conventional ingredient thereto. The respective amounts of the analgesic and thickening agent to be formulated in this agent are 0.001-5w/v% and 0.1-5w/v% in the form of an aqueous solution when dissolved into water, etc., just before use, 0.001-3w/v% and 0.1-1w/v%, in the form of mouthwash, and 0.001-5w/v% and 0.05-1w/v% in the form of spray. This agent is useful for the local treatments of the diseases inside the oral cavity such as stomatitis and intrabuccal ulcer and the inflammatory diseases in the pharynx; in particular, in the form of mouthwash, since this agent is set throughout the inside of the mouth, it is useful for treating intractable intrabuccal ulcer, pain after tooth extraction, upper respiratory tract inflammation, etc.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

24.04.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

Best Available Copy

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-295637

(43) 公開日 平成8年(1996)11月12日

| (51) Int.Cl.*                       | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I           | 技術表示箇所 |
|-------------------------------------|------|--------|---------------|--------|
| A 6 1 K 45/00                       | AAH  |        | A 6 1 K 45/00 | AAH    |
| 7/18                                |      |        | 7/16          |        |
| 9/08                                |      |        | 9/08          | U      |
| 31/60                               | ACK  |        | 31/60         | ACK    |
| 47/32                               |      |        | 47/32         | F      |
| 審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁) 最終頁に続く |      |        |               |        |

(21) 出願番号 特願平7-104460

(22) 出願日 平成7年(1995)4月27日

(71) 出願人 000137764

株式会社ミドリ十字

大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号

(71) 出願人 000222200

東洋カプセル株式会社

静岡県富士宮市中里東町560番地

(72) 発明者 鍋田 喜一郎

東京都荒川区西日暮里二丁目33番地19号

株式会社ミドリ十字東京開発事務所内

(72) 発明者 橋本 哲哉

大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号 株式会

社ミドリ十字内

(74) 代理人 弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔部局所投与剤

## (57) 【要約】

【構成】 鎮痛剤と増粘剤とを含む口腔部局所投与剤。又水溶性鎮痛剤と水溶性増粘剤とを含む口腔部局所投与剤。アセチルサリチル酸リジン塩と水溶性増粘剤とを含む口腔部局所投与剤。更に水溶性増粘剤が水溶性高分子である、又含嗽剤である上記口腔部局所投与剤。

【効果】 本発明の口腔部局所投与剤は、患部への主薬の残存量が多く、鎮痛作用に関して速効性、且つ持続性があり、特に含嗽剤とした場合には口中全体に存在することになり、例えば難治性口腔内潰瘍、抜歯後の疼痛、口内炎、口内潰瘍、上気道炎等の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 鎮痛剤と増粘剤とを含む口腔部局所投与剤。

【請求項2】 水溶性鎮痛剤と水溶性増粘剤とを含む口腔部局所投与剤。

【請求項3】 アセチルサリチル酸リジン塩と水溶性増粘剤とを含む口腔部局所投与剤。

【請求項4】 水溶性増粘剤が水溶性高分子である請求項2または3記載の口腔部局所投与剤。

【請求項5】 含嗽剤である請求項1～4のいずれかに記載の口腔部局所投与剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、口腔部局所投与剤に関し、詳しくは鎮痛用口腔部局所投与剤、特に含嗽剤である鎮痛用口腔部局所投与剤に関する。

【0002】

【従来技術・発明が解決しようとする課題】近年、癌に対する放射線治療、制ガン剤投与の副作用として難治性口腔内潰瘍がしばしば発生し、著しい疼痛により食事摂取だけでなく、薬剤の経口投与も難しくなる事がある。この疼痛の除去は、制ガン治療の続行にも、患者のQOL (Quality of life)のためにも是非必要である。また、これらの患者以外においても、抜歯後の疼痛、口内炎・口内潰瘍の疼痛除去、更に上気道炎等の咽喉部の鎮痛に対しては速効性のものが望まれている。しかし、経口投与による鎮痛消炎剤では速効性に欠け、かつ全身投与する事になるため副作用が起きやすい。

【0003】本発明の目的は、経口投与以外の投与ルートを採用しえる製剤であって、速効性、且つ副作用の少ない製剤を提供することである。また、口腔局所患部への主薬の残存量が多く、鎮痛に関して速効性および持続性がある製剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、口腔部局所投与剤を着想し、さらに研究を重ねたところ、鎮痛剤と増粘剤とを含む口腔部局所投与剤、特に水溶性鎮痛剤と水溶性増粘剤とを含む口腔部局所投与剤、就中含嗽剤にあっては、速効的、且つ持続的に目的とする薬理作用が発揮されることを見出した。本発明に係る知見に基づいて完成されたものである。

【0005】即ち、本発明は、

①鎮痛剤と増粘剤とを含む口腔部局所投与剤、

②水溶性鎮痛剤と水溶性増粘剤とを含む口腔部局所投与剤、

③アセチルサリチル酸リジン塩と水溶性増粘剤とを含む口腔部局所投与剤に関し、好ましくは

④水溶性増粘剤が水溶性高分子である②または③記載の口腔部局所投与剤、

⑤含嗽剤である①～④のいずれかに記載の口腔部局所投与剤に関する。

【0006】鎮痛剤としては、例えばアセチルサリチル酸リジン塩、サリチル酸ナトリウム、スルピリン、塩酸トラマドール、塩酸ブプレノルフィン、臭化水素酸エブタゾシン、酒石酸ブトルファノール、フェニルアセチルグリシンジメチルアミド、ジクロフェナクナトリウム、エモルファゾン、塩酸チアラミド、メビリゾール、トルメチンナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、メロキシカム、ケトプロフェン等が挙げられ、水溶性のものが好ましい。中でも、水への速溶性および均一溶解性の点から、アセチルサリチル酸リジン塩、サリチル酸ナトリウム、スルピリン、塩酸トラマドール、臭化水素酸エブタゾシン、エモルファゾン、トルメチンナトリウム、ロキソプロフェンナトリウムが好ましく、特にアセチルサリチル酸リジン塩が好ましい。アセチルサリチル酸リジン塩としては、「日本薬局方外医薬品成分規格」(1993年)に掲載されているアスピリン-D L-リジンが代表的であり、その他にリジンがD-体、L-体であるものでも良い。

【0007】本発明に用いる増粘剤としては、水への速溶性、均一溶解性および生体内への非吸収性の点から、水溶性高分子が好ましい。水溶性高分子としては、具体的にはプルラン、キサンタンガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、グアーガム、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリメタクリル酸ヒドロキシエチル、ケルコゲル(グルコース二分子とグルクロン酸、ラムノース各一分子を一構成体とする醣酵多糖類)等が挙げられ、プルラン、キサンタンガム、ポリビニルピロリドンがより好ましい。

【0008】本発明の口腔部局所投与剤は、例えば含嗽剤、噴霧剤として用いられる。該製剤は、通常鎮痛剤と増粘剤、或いは自体既知のキャリアー等と共に、また必要に応じて公知の添加剤等を加えて、液剤(特に、水剤)、粉末剤、錠剤、顆粒剤、散剤等に調製される。該キャリアーとしては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、その他の水性溶剤が例示される。液剤の場合には、そのまま或いは水等で希釈して、また固形剤の場合には用時、水等に溶解させて投与される。

【0009】本発明の口腔部局所投与剤における鎮痛剤の配合量は、使用する鎮痛剤の種類、疾患の程度及び疾患部位により異なるが、用時水等に溶解した場合に、通常約0.0001～10w/v%、好ましくは0.001～5w/v%程度となるに相当する量である。例えば含嗽剤としては、用時の溶液中に通常約0.0001～

10w/v%、好ましくは0.001~3w/v%程度となるに相当する量が含有され、また噴霧剤として用時の溶液中に通常約0.0001~10w/v%、好ましくは0.001~5w/v%程度となるに相当する量が含有される。

【0010】また、本発明において増粘剤の配合量は、使用する増粘剤の種類、鎮痛剤の種類及び含量、疾患の程度及び疾患部位により異なるが、用時水等に溶解した場合に0.01~10w/v%、好ましくは0.1~5w/v%程度となるに相当する量である。例えば含嗽剤としては、用時の溶液中に通常約0.05~5w/v%、好ましくは0.1~1w/v%程度含有され、また噴霧剤として用時の溶液中に通常約0.01~5w/v%、好ましくは0.05~1w/v%程度含有される。

【0011】また、本発明の製剤は、例えば含嗽剤の場合、用時水等に溶解した場合にその粘度が20センチポイズ以上、好ましくは50センチポイズ以上となるように、また用時の噴霧剤の粘度が3~500センチポイズとなるように、上記増粘剤を配合することが好ましい。粘度の上限は均一溶液で含嗽または噴霧可能なものであればよく、これらは前記要因、特に疾患の状況により適宜選択される。

【0012】ここで粘度は、用時の水溶液について、第十二改正日本薬局方の粘度測定法に基づいて、回転粘度計（B型粘度計）を用い、25℃で測定したものである。

【0013】本発明の口腔部局所投与剤には、必要に応じて他の添加剤が配合されていてもよい。これら添加剤としては、キシロース、グルコース、ガラクトース、フラクトース等の単糖類、麦芽糖、乳糖、ショ糖等の二糖類、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、ラクチトール、エリスリトール等の糖アルコール、サッカリンナトリウム、アミノ酸系の甘味料、塩化カルシウム、微細シリカゲル、アミノ酢酸等が例示される。

\*【0014】本発明の口腔部局所投与剤は、鎮痛剤と増粘剤を混和し、また必要に応じて糖類、塩化カルシウム、アミノ酢酸等の添加剤を加え、通常の方法で最終剤型に製する。

【0015】本発明の口腔部局所投与剤は、患部への主薬の残存量が多く、鎮痛作用に関して速効性、且つ持続性があり、特に含嗽剤とした場合には口中全体に残存することになり、例えば難治性口腔内潰瘍、抜歯後の疼痛、口内炎、口内潰瘍、上気道炎等の治療に有用である。

【0016】本発明の口腔部局所投与剤を医薬として使用する場合、鎮痛剤の投与量は、これらの種類、患者の年齢および状態、疾患の症状等により変わらう。例えば、鎮痛剤として、アスピリン-DL-リジンを含む口腔部局所投与剤を、口内炎、口内潰瘍による疼痛の治療に成人患者に対して含嗽剤として用いる場合、アスピリン-DL-リジン450mgに対し、25~100mlの水に溶解したものを1~4回に分けて口に含み、1~5分/回含嗽し、これを食事摂取または薬剤投与前、極度の疼痛時等に随時行う。また、噴霧剤として用いる場合、アスピリン-DL-リジン450mgに対し、5~100mlの水に溶解し、1日1~10回、1日当たり1~10ml程度患部に噴霧する。

【0017】

【実施例】以下、実施例、実験例により本発明を具体的に説明する。しかし、本発明はこれらに限定される事はない。

【0018】実施例1~8

表1に示される各組成を、乾燥下、順次混合攪拌し、微粉末製剤化して、口腔部局所投与剤を得た。また、表1に対照例の組成物を示し、実施例と同様にして対照製剤を得た。

【0019】

【表1】

(単位: mg)

|              | 実 施 例 |     |     |     |     |     |     |     | 対<br>照<br>例 |
|--------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------|
|              | 1     | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   |             |
| アスピリン-DL-リジン | 450   | 450 | 450 | 450 | 450 | 450 | 450 | 450 | 450         |
| キサンタンガム      | 50    | 100 | 100 |     |     |     |     |     |             |
| プルラン         |       |     |     | 50  | 100 | 200 |     |     |             |
| ポリビニルピロリドン   |       |     |     |     |     |     | 50  | 100 |             |
| ショ糖          | 500   | 450 | 450 | 500 | 450 | 350 |     |     | 550         |
| マンニトール       |       |     |     |     |     |     | 200 | 400 |             |
| 塩化カルシウム(無水物) |       |     | 25  |     |     |     |     | 25  |             |
| アミノ酢酸        |       |     | 50  |     |     |     |     | 50  |             |

【0020】実験例1

実施例1、5の口腔部局所投与剤および対照製剤1g

を、それぞれ所定量の水に溶解させ、各水温における製剤の溶解性について検討した。その結果を表2に示す。

【0021】

【表2】

| 水 温<br>(℃) | サンプル<br>(1g) | 溶解水量 |      |       |
|------------|--------------|------|------|-------|
|            |              | 25ml | 50ml | 100ml |
| 22~23      | 実施例1         | ○    | ○    | ○     |
|            | 実施例5         | ○    | ○    | ○     |
|            | 対照例          | ○    | ○    | ○     |
| 49~50      | 実施例1         | △~○  | ○    | ○     |
|            | 実施例5         | △~○  | ○    | ○     |
| 9~12       | 実施例1         | ×~△  | △    | ○     |
|            | 実施例5         | △    | △    | ○     |

○：完全証明溶解

△：一部不溶

×：不溶

【0022】実験例2

実施例1、5の口腔部局所投与剤および対照剤1gを、それぞれ25ml、50ml、100mlの水に溶かし、溶解直後、溶解後6時間経過後の水溶液の粘度を測定した(24℃)。その結果を図1~3に示す。

【0023】実験例3

実施例1、5の口腔部局所投与剤1gを、それぞれ25ml、50ml、100mlの水に溶解させ、また同じく対照剤を水に溶解した。各濃度の水溶液を25mlずつ、それぞれ1回、2回、4回に分けて、1回当たり30秒間および2分間ずつ含嗽した。高速液体クロマト

30

グラフィーで測定した吐き出した溶液中のアスピリン-DL-リジン含量と、投与量と含嗽後の吐き出し量の差から、含嗽直後のアスピリン-DL-リジンの口腔内残\*

製剤例1(粉末剤)

アスピリン-DL-リジン

450mg

キサンタンガム

50mg

ショ糖

500mg

塩化カルシウム(無水物)

25mg

アミノ酢酸

50mg

上記組成を、乾燥下、順次混合攪拌し、粉末剤を得た。※40※【0032】

製剤例2(粉末剤)

アスピリン-DL-リジン

450mg

プルラン

200mg

ショ糖

350mg

塩化カルシウム(無水物)

25mg

アミノ酢酸

50mg

上記組成を、乾燥下、順次混合攪拌し、粉末剤を得た。★ ★【0033】

製剤例3(粉末剤)

塩酸ブレンルフィン

0.15mg

プルラン

50mg

\* 容量を求めた。その結果を図4~5に示す。

【0024】また、本発明の口腔部局所投与剤を用いた臨床例を以下に示す。

【0025】臨床例1

17歳女子。口内潰瘍が口腔内ほぼ半分にてき、水、唾も飲み込む時苦痛を伴うので、実施例1の製剤を約50mlの水に溶解し、二回分服で約3分/回含嗽した。含嗽後約30分で疼痛が緩和し、この効果は持続し、水、食事の摂取が可能となった。

10 【0026】臨床例2

9歳男子。口内炎により苦痛を訴えるので、実施例1の製剤を約50mlの水に溶解し、三分服で約5分/回含嗽した。含嗽後20分で鎮痛効果が現れ、痛みが除去された。

【0027】臨床例3

46歳男子。奥歯の抜歯後、激痛が現れたので、実施例1の製剤を約50mlの水に溶解し、二分服で約5分/回含嗽した。含嗽後、15~20分で疼痛は除去された。

20 【0028】臨床例4

26歳女子。粒状の腫れ物が口内に発生し、苦痛を伴ったので、実施例1の製剤を約40mlのぬるま湯に溶解し、二分服で約1分/回含嗽した。含嗽後、30分程で疼痛が緩和し、この疼痛緩和は持続した。

【0029】臨床例5

50歳男子。咽喉部の炎症による疼痛がひどく、食事摂取が苦痛のため、実施例2の製剤を約50mlの水に溶解し、二分服で約1分/回含嗽した。含嗽後、約30分後には疼痛も弱まり、この効果は持続し、食事摂取可能となった。

【0030】以下、本発明の口腔部局所投与剤の製剤例を示す。

【0031】

7

マンニトール

8

200 mg

上記組成を、乾燥下、順次混合攪拌し、粉末剤を得た。\* \* 【0034】

製剤例4 (粉末剤)

ロキソプロフェンナトリウム

50 mg

ポリビニルピロリドン

100 mg

乳糖

250 mg

上記組成を、乾燥下、順次混合攪拌し、粉末剤を得た。\* \* 【0035】

製剤例2 (粉末剤)

スルピリン

150 mg

ブルラン

200 mg

ショ糖

350 mg

上記組成を、乾燥下、順次混合攪拌し、粉末剤を得た。

【0036】

【発明の効果】本発明の口腔部局所投与剤は、経口投与以外の投与ルートを採用しうる製剤であって、速効性、且つ副作用の少ない製剤である。また、本発明の口腔部局所投与剤は、主薬の患部における残存量を大幅に伸ばすこと、口腔内全体へ行き渡ることにより、口内炎、口内潰瘍などの口腔内疾患および咽喉部の炎症疾患の局所治療に有用であり、また速効的、持続的に鎮痛効果を発揮するので、当面の患者の疼痛を速やかに除去し、治療の続行、食事摂取を可能とした。これにより患者のQOLを尊重でき、医師の治療方法の選択の幅を上げる事となるので、治療効果の大きな改善がなされる。また、投与が極めて容易であり、特に鎮痛剤としてアセチルサリチル酸リジン塩を用いることにより安全性が高く、一般薬としても各家庭内で口内炎など炎症性疾患、口腔内お★

★よび咽喉部周辺の疼痛、抜歯後の疼痛などの治療に極めて有効なものとなる。

【図面の簡単な説明】

【図1】製剤1g/水25ml溶液の24℃における粘度の経時変化を示す図である。

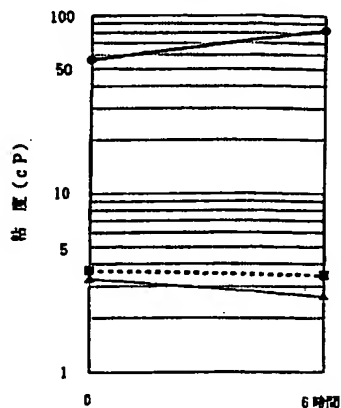
【図2】製剤1g/水50ml溶液の24℃における粘度の経時変化を示す図である。

【図3】製剤1g/水100ml溶液の24℃における粘度の経時変化を示す図である。

【図4】1回当たり25mlで30秒間ずつ含嗽した後のアスピリン-DL-リジンの口腔内残存量を示す図である。

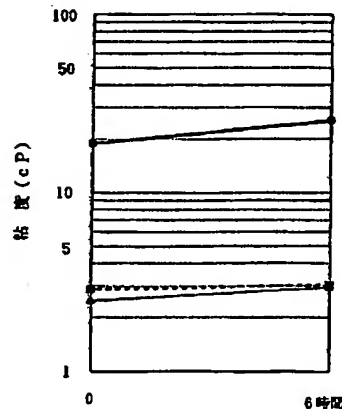
【図5】1回当たり25mlで2分間ずつ含嗽した後のアスピリン-DL-リジンの口腔内残存量を示す図である。

【図1】



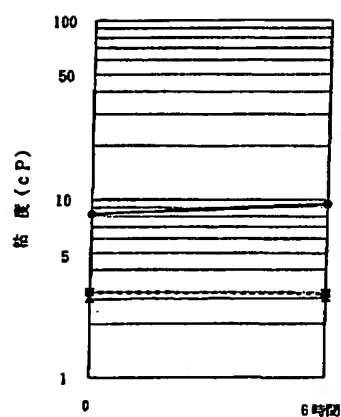
●—● 実施例1 ■—■ 実施例5 ▲—▲ 対照例

【図2】



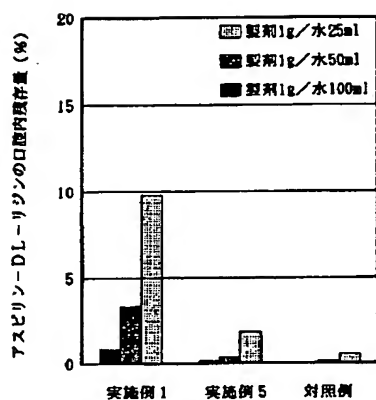
●—● 実施例1 ■—■ 実施例5 ▲—▲ 対照例

【図3】

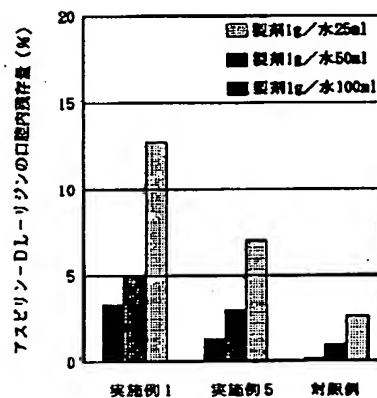


●—● 実施例1 ■—■ 実施例5 ▲—▲ 対照例

【図4】



【図5】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>6</sup> | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I                  | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|--------|----------------------|--------|
| A 6 1 K 47/36            |      |        | A 6 1 K 47/36        | F      |
| 47/38                    |      |        | 47/38                | F      |
| (72)発明者 関山 泰司            |      |        | (72)発明者 石井 昭三        |        |
| 大阪市城東区中央一丁目1番47号 株式会     |      |        | 大阪市城東区中央一丁目1番47号 株式会 |        |
| 社ミドリ十字城東分室内              |      |        | 社ミドリ十字城東分室内          |        |
|                          |      |        | (72)発明者 高橋 雅人        |        |
|                          |      |        | 静岡県富士宮市中里東町560番地 東洋カ |        |
|                          |      |        | プセル株式会社内             |        |



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**